



HAL
open science

Évolution des traitements locorégionaux des cancers invasifs : Personnalisation des traitements: y a-t-il de nouveaux facteurs prédictifs ?

F. Penault-Llorca

► **To cite this version:**

F. Penault-Llorca. Évolution des traitements locorégionaux des cancers invasifs : Personnalisation des traitements: y a-t-il de nouveaux facteurs prédictifs ?. 28^e Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), Lille, 2006. Cancers du sein localisés : Les nouvelles pratiques, Nov 2006, Lille, France. pp.76-81. hal-03574980

HAL Id: hal-03574980

<https://hal.science/hal-03574980v1>

Submitted on 15 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Évolution des traitements locorégionaux des cancers invasifs

Personnalisation des traitements : y a-t-il de nouveaux facteurs prédictifs ?

Customized treatments: are there any new predictive markers?

Mots-clés : Cancer du sein - Facteurs pronostiques - Facteurs prédictifs.

Keywords: Breast cancer - Prognostic factors - Predictive factors.

F. Penault-Llorca*

La prise en charge actuelle des cancers du sein opérables est basée sur des paramètres pronostiques et prédictifs établis et puissants tels le stade TNM ou le statut tumoral en termes de réceptivité hormonale et, récemment, de surexpression de Her2. Avec la généralisation du dépistage, les tumeurs mammaires sont de plus en plus petites et les taux d'envahissement ganglionnaire sont inférieurs à 30 % dans certaines séries. La pratique du ganglion sentinelle est un standard pour les tumeurs de moins de 2 cm. Et pourtant, de plus en plus de patientes reçoivent de la chimiothérapie, en comparaison de nos standards de prescription dix ans en arrière. L'évolution récente vers une désescalade thérapeutique a conduit à essayer de proposer aux patientes un traitement "à la carte" basé sur la biologie des tumeurs et non pas sur leur présentation clinique. L'utilisation du statut hormonal de la tumeur en est un exemple. Cependant, nous connaissons tous les limites de ces paramètres biologiques. De nouveaux facteurs pronostiques et prédictifs se sont récemment dégagés de la littérature, issus pour certains des études moléculaires à haut débit, et semblent prometteurs dans les compléments d'information qu'ils peuvent potentiellement apporter dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein.

* Département de pathologie, UMR484, UdA, centre Jean-Perrin, Clermont-Ferrand.

Vers une classification moléculaire des cancers du sein

Les pathologistes classent les tumeurs mammaires invasives en différents types histopathologiques :

- **tumeurs mammaires invasives** : carcinomes canaux (plus de 70 à 75 % des tumeurs), carcinomes lobulaires (10 à 15 % des tumeurs dont une catégorie lobulaire pléiomorphe plus agressive) ;
- **tumeurs de bon pronostic intrinsèque** : carcinomes tubuleux, mucineux, papillaire, adénoïde kystique ;
- **tumeurs d'allure agressive avec un relatif bon pronostic** : carcinomes médullaires (< 5 %) ;
- **tumeurs relativement agressives** : carcinomes micropapillaires (1 à 2 %) ;
- **tumeurs plus rares** : tumeurs mammaires neuroendocrines et carcinomes métaplasiques.

Cette classification est avant tout basée sur un aspect morphologique des tumeurs et correspond à des traits phénotypiques comme les mutations de la E-cadhérine pour les carcinomes lobulaires. Les pathologistes classent ensuite les tumeurs selon le grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson modifié par Elston et Ellis en trois catégories de grades I à III. Ce grade est basé sur la différenciation tumorale, l'anisocaryose et l'anisocytose et la prolifération (nombre de mitoses) [1].

Cette approche morphologique est actuellement remise en question par des données issues d'études de *micro-arrays* sur puces ADN et confirmées par des études sur le profil protéique par immunohistochimie sur tissu *micro-arrays* (TMA). Les études fondatrices proviennent des travaux de Sorlie et Perou [2-4] : utilisant un panel de 534 gènes, Sorlie et al. ont analysé les profils d'expression de 115 tumeurs indépendantes du sein et ont classé les tumeurs mammaires en cinq groupes. Les tumeurs luminales A et B caractérisées par l'expression des récepteurs aux œstrogènes, du *GATA 3* et distinguées par la prolifération faible pour les A et élevée pour les B et l'expression du récepteur alpha prédominante pour les A. Des tumeurs dites *normal-like* expriment le constituant habituel de la glande mammaire. Les tumeurs surexprimant Her2 qui peuvent également exprimer des œstrogènes et de la progestérone. Des tumeurs de phénotype basal, n'exprimant ni les récepteurs hormonaux, ni le Her2 et présentant un profil d'expression protéique de plus en plus détaillé dans la littérature. Les deux dernières catégories présentent un pronostic plus sombre que les autres catégories. La catégorie *normal-like* se répartit dans les trois autres catégories. Ces profils ont ensuite été confirmés dans des études évaluant le profil de plus de 300 tumeurs mammaires, associé aux données cliniques, sur trois séries indépendantes [4].

Profil luminal

Il concerne les patientes présentant une réceptivité hormonale importante et exprimant les cytokératines luminales 8, 18 et 19 et le gène *GATA 3* [5, 6]. Ce gène est impli-

qué dans le contrôle, la croissance et le maintien de la différenciation des tumeurs ER+. Le récepteur aux estrogènes alpha est moins exprimé dans la classe luminale B [7]. Une forte prolifération dans le phénotype luminal (catégorie B) entraîne un risque relatif de 19 (IC₉₅) par rapport aux tumeurs lumineales de faible prolifération (A) [8]. La conséquence est simple : les tumeurs lumineales A sont des tumeurs hormonosensibles pures et bénéficient de monothérapie antihormonale. Les tumeurs lumineales B devraient bénéficier en plus de l'introduction de la chimiothérapie.

Profil Her2

Les études de Perou et Sorlie confirment bien la classification des tumeurs Her2+ en différentes catégories selon la réceptivité hormonale [2-5]. Les travaux de Park et al. ont montré que l'amplification de myc (15,4 %) était associée à une amplification de Her2 (23,3 %) [p < 0,001] et associée à une importante prolifération tumorale définie par le Ki67 (p = 0,010) [9]. Kim, du groupe de S. Paik, a montré que la présence d'une amplification de c-myc dans des cancers du sein Her2+ traités par Herceptin® (trastuzumab) dans le protocole NSABP 31 diminuait d'un facteur 4 le taux de rechute (HR 0,24 ; p < 0,001), avec un impact en termes de DFS et SG [10].

Profil basal

L'identification moléculaire de cette catégorie de tumeurs mammaires a donné lieu à plus de 50 publications en l'espace de 4 ans. Une tumeur mammaire de profil basal est définie par une tumeur n'exprimant ni les récepteurs hormonaux (RE et RP), ni Her2 (triple négative). Il s'agit donc de tumeurs pour lesquelles les thérapeutiques ciblées validées dans les cancers du sein (les traitements hormonaux et l'Herceptin®) ne sont pas efficaces. En outre, pour être de phénotype basal, une tumeur mammaire doit également exprimer une partie des marqueurs "basaux", soit des cytokératines 5/6, 17, 14, EGFR, c-Kit, la moesin, caveolin, NGFR/p75 [11]. Ces tumeurs sont généralement mutées pour p53. En pratique courante, pour repérer une tumeur de phénotype basal, il convient simplement de rechercher dans les tumeurs triples négatives celles qui expriment CK 5/6 et/ou EGFR [12]. L'identification de cette classe tumorale présente plusieurs intérêts : ces tumeurs correspondent à une classe de mauvais pronostic mais seraient sensibles aux taxanes [13] et pourraient bénéficier de thérapeutiques ciblant EGFR, voire c-Kit. Plusieurs études ont montré que cette catégorie tumorale englobait la plupart des tumeurs mammaires liées à des mutations de *BRCA1* [14-16] : les carcinomes médullaires [17] et les carcinomes métaplasiques du sein (anciens carcinosarcomes) [11].

Stabilité

Les différents profils de tumeurs mammaires apparaissent dès le stade des carcinomes in situ [12] et sont retrouvés dans les tumeurs infracliniques [5]. Cette classification des tumeurs mammaires est stable dans le temps et se retrouve également dans les métastases [18]. Il s'agit donc d'un phénomène biologique fort, significatif et stable.

Épidémiologie

Une étude portant sur une étude cas-contrôle de 496 cas de carcinomes mammaires surreprésentés chez des patientes préménopausées africaines/américaines montre que le phénotype basal est plus fréquent chez les femmes afro-américaines préménopausées (39 %) par rapport aux femmes afro-américaines ménopausées (14 %) et aux non-afro-américaines (16 %) quel que soit leur âge ($p < 0,001$), alors que le phénotype A était moins représenté (36 % versus 59 % et 54 %, respectivement). Le statut Her2+/ER- n'était pas influencé par la race ou l'âge (6 % à 9 %). La survie était plus courte pour les patientes Her2+ et de phénotype basal ($p < 0,001$) [19].

Limites de cette classification

Il reste cependant des tumeurs ne correspondant à aucune de ces catégories, en particulier les tumeurs triples négatives non basales, pour lesquelles les ressources thérapeutiques sont limitées. Par ailleurs, parmi les tumeurs de phénotype basal, il en existe de bon pronostic reconnu comme les carcinomes médullaires. La classification en luminal A et B ne tient pas compte des récepteurs progestéroniques dont l'importance clinique et probablement thérapeutique est incontestable.

Autres classifications

Différentes stratégies ont été développées pour l'évaluation pronostique et prédictive des tumeurs mammaires. On peut citer le test à 21 gènes (Oncotype DX™ ; Genomic Health, Redwood City, CA), actuellement commercialisé aux États-Unis, et la signature à 70 gènes développée par le groupe de Mark van de Vijvers aux Pays-Bas qui sera probablement utilisée pour l'essai MINDACT [7, 20].

La prolifération est aussi un marqueur primordial dans les carcinomes mammaires [21]. Elle apparaît dans les études multiparamétriques comme un paramètre discriminant et permet de catégoriser les tumeurs mammaires en deux groupes pronostiques simplifiant le système de grade SBR [22]. Mais cela était connu depuis longtemps puisque le grade histopronostique intègre l'index mitotique qui est directement rattaché à la prolifération.

Marqueurs prédictifs

Deux marqueurs intratumoraux présentent un intérêt clinique pour l'identification potentielle des tumeurs résistantes et sensibles. Il s'agit, d'une part, de l'expression de la protéine tau et la réponse aux taxanes [23] (lorsque cette dernière est présente en grande quantité, les tumeurs ne répondent pas bien à la chimiothérapie néo-adjuvante à base de taxanes), et d'autre part, du niveau d'amplification de la topo-isomérase 2 α cible des anthracyclines. Pour ce marqueur, des difficultés méthodologiques (quelle technique utiliser ?) et des "surprises" (la présence de délétion du gène identifiant un groupe de répondeurs ?) laissent encore planer un doute sur son utilité [24]. Néanmoins, les résultats du BCIRG 006

ont montré que les patientes sans coamplification de la topo-isomérase 2 α avec Her2 et ne recevant pas d'Herceptin® présentaient une survie significativement moins bonne sans Herceptin® ($p = 0,001$) alors que l'adjonction d'Herceptin® à une population Her2+, Topo+ traitée par anthracyclines ne montrait pas de différence significative ($p = 0,24$) même si un bénéfice se dessine dans le bras Herceptin® [25].

De grands espoirs reposent également sur les marqueurs de pharmacogénétique et pharmacogénomique, dosés sur une simple prise de sang. Pour ne donner qu'un exemple avec l'Herceptin®, la sensibilité pourrait entre autres être due à des phénomènes d'ADCC comme cela a été montré pour le rituxumab. Cela implique des récepteurs spécifiques Fc γ RIIA (CD32) sur les macrophages et Fc γ RIIIA (CD18) sur les cellules NK, les monocytes et CD8 + lymphocytes. Ces récepteurs sont concernés par un polymorphisme germlinal de Fc γ RIIA et Fc γ RIIIA entraînant des récepteurs avec affinité différente pour le fragment Fc des immunoglobulines. Ainsi, certains polymorphismes Fc γ RIIA 131 His/His et Fc γ RIIIA 158 Val/Val seraient associés à une meilleure réponse et une meilleure survie à des traitements ciblés [26]. Par ailleurs, une infiltration tumorale par les cellules inflammatoires sécrétant du granzyme et d'autres molécules impliquées dans l'ADCC serait associée à une meilleure sensibilité chez des patientes traitées en situation néo-adjuvante [26]. Enfin, la toxicité cardiaque de l'Herceptin® pourrait en partie être prédite par l'étude du polymorphisme constitutionnel de Her2 [27].

Conclusion

Dans un futur proche, les décisions thérapeutiques seront prises avec l'aide des profils moléculaires tumoraux, les caractéristiques cliniques devenant moins importantes. C'est ainsi que de grands essais thérapeutiques basés sur des signatures moléculaires vont bientôt commencer en situations adjuvante et néo-adjuvante. Cela devrait nous permettre de mieux "customiser" le traitement aux caractéristiques tumorales mais aussi génétiques des individus et donc de dispenser des traitements a priori plus efficaces et moins toxiques.

Références bibliographiques

- [1] Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X et al. Invasive Breast Carcinoma. In *tumors of the breast and female genital organs WHO classification of tumours*. Tavassoli FA & Devilee P Eds. IARC Press, Lyon, France, 2003, pp.13-59.
- [2] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(19):10869-74.
- [3] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.
- [4] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(14):8418-23.
- [5] Sorlie T, Wang Y, Xiao C et al. Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms. *BMC Genomics* 2006;7:127.

- [6] Usary J, Llaca V, Karaca G et al. Mutation of GATA3 in human breast tumors. *Oncogene* 2004;23(46):7669-78.
- [7] Kaklamani VG, Gradishar WJ. Gene expression in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7(2):123-8.
- [8] Perreard L, Fan C, Quackenbush JF et al. Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay. *Breast Cancer Res* 2006;8(2):R23.
- [9] Park K, Kwak K, Kim J et al. C-myc amplification is associated with HER2 amplification and closely linked with cell proliferation in tissue microarray of nonselected breast cancers. *Hum Pathol* 2005;36(6):634-9.
- [10] Kim C, Bryant J, Horme Z et al. Trastuzumab sensitivity of breast cancer with co-amplification of HER2 and cMYC suggests pro-apoptotic function of dysregulated cMYC in vivo. C-myc amplification and response to trastuzumab in NSABP 31 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl. 1):abstr. 46.
- [11] Livasy CA, Karaca G, Nanda R et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19(2):264-71.
- [12] Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(16):5367-74.
- [13] Rouzier R, Perou CM, Symmans WF et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5678-85.
- [14] Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11(14):5175-80.
- [15] Honrado E, Benitez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Mod Pathol* 2005;18(10):1305-20.
- [16] Arnes JB, Brunet JS, Stefansson I et al. Placental cadherin and the basal epithelial phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(11):4003-11.
- [17] Bertucci F, Finetti P, Cervera N et al. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res* 2006;66(9):4636-44.
- [18] Weigelt B, Hu Z, He X et al. Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer. *Cancer Res* 2005;65(20):9155-8.
- [19] Carey LA, Perou CM, Livasy CA et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295(21):2492-502.
- [20] Reis-Filho JS, Westbury C, Pierga JY. The impact of expression profiling on prognostic and predictive testing in breast cancer. *J Clin Pathol* 2006;59(3):225-31.
- [21] Whitfield ML, George LK, Grant GD et al. Common markers of proliferation. *Nat Rev Cancer* 2006;6(2):99-106.
- [22] Sotiriou C, Wirapati P, Loi S et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(4):262-72.
- [23] Rouzier R, Rajan R, Wagner P et al. Microtubule-associated protein tau: a marker of paclitaxel sensitivity in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(23):8315-20.
- [24] Jarvinen TA, Liu ET. Topoisomerase II alpha gene (TOP2A) amplification and deletion in cancer—more common than anticipated. *Cytopathology* 2003;14(6):309-13.
- [25] Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC^oT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC^oTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(Suppl. 1): S4 abstr. 1.
- [26] Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer* 2006;94(2):259-67.
- [27] Milano G, Lescault W, Formentero J et al. Genetic polymorphism and pharmacodynamics of trastuzumab-based treatment in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23(16S):S4(abstr. 501).